

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-510722

(43) 公表日 平成11年(1999) 9月21日

(51) Int.Cl.⁸
 A 6 1 B 5/14
 G 0 1 N 21/31

識別記号
 3 1 0

F I
 A 6 1 B 5/14
 G 0 1 N 21/31

3 1 0

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 46 頁)

(21) 出願番号 特願平10-501260
 (86) (22) 出願日 平成9年(1997) 6月12日
 (85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 2月12日
 (86) 国際出願番号 PCT/FI 97/00375
 (87) 国際公開番号 WO 97/47233
 (87) 国際公開日 平成9年(1997) 12月18日
 (31) 優先権主張番号 962448
 (32) 優先日 1996年6月12日
 (33) 優先権主張国 フィンランド (FI)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), JP, US

(71) 出願人 イニストルメンタリウム オサケユイチア
 フィンランド国、エフィーエン-00510
 ヘルシンキ、テオリスースカツ 27
 (72) 発明者 フイク、マッティ
 フィンランド国、エフィーエン-00510
 ヘルシンキ、テオリスースカツ 27、イニ
 ストルメンタリウム オサケユイチア
 (72) 発明者 ベクストルーム、クルト
 フィンランド国、エフィーエン-00510
 ヘルシンキ、テオリスースカツ 27、イニ
 ストルメンタリウム オサケユイチア
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 酸素飽和率の測定のための方法、装置及びセンサー

(57) 【要約】

本発明は、異なった種類のヘモグロビン、たとえば、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン及びジスヘモグロビン、並びに／または血液中含有された染料成分の相対的濃度または組成を、非侵襲的方法で、異なったヘモグロビン種によりもたらされる光吸収を用いて決定する方法に関し、その方法においては、光シグナルは少なくとも2つの予め定められた波長で、患者の血液循環系に含まれる組織へ伝送され、測定下の標的を通過して伝送または反射される光シグナルを受け取り、各波長で受け取られた鼓動する光シグナルの強度の割合を、組織を通過して伝送され、組織から反射される光の全強度に関して決定する。前記方法においては、組織中の血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の有効吸収係数を、ランバートーベール理論と一致する血液染料成分吸収係数から数学的変換により、各光シグナル及び／または光シグナル対について決定し、そして、血液中含有されたヘモグロビンの全量に関連して特殊な血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の割合を異なった波長範囲で受け取られたシグナルの強度により決定する。

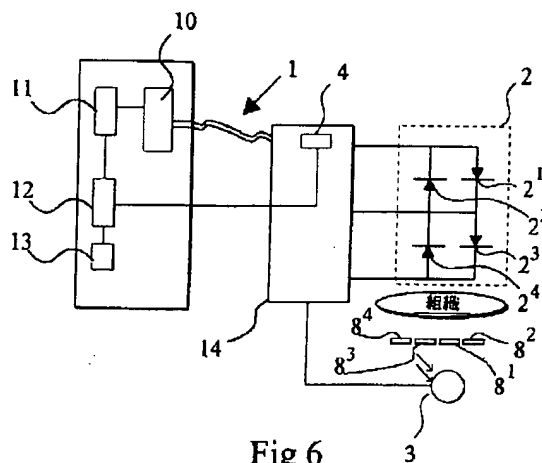


Fig 6

【特許請求の範囲】

1. 血液中に含有されている、異なった種類のヘモグロビン、たとえば、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン及びジスヘモグロビン及び／もしくは染料成分の相対的濃度の決定のための、またはそれらの組成を識別するための、異なったヘモグロビン種及び／もしくは染料成分によりもたらされる光吸収を用いる非侵襲性的方法であって、光シグナルを少なくとも2つの予め定められた波長で、患者の血液循環中に含まれる組織に伝送し、測定下の標的を通して伝送される光シグナル及び／または該組織から反射される光シグナルを受け取り、各波長で受け取られた鼓動を打つ光シグナルの強度の割合を、前記組織を通して伝送される光または前記組織から反射される光の全強度に関連して決定する方法であって、前記組織中の血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の有効吸光係数を、ランバートーベール理論と一致する血液染料成分吸光係数からの数学的変換によって、各光シグナル及び／または光シグナル対について決定し、

血液中に含有される全量のヘモグロビンに関連して、特殊な血液ヘモグロビン誘導体の割合を異なった波長範囲で受け取られたシグナルの強度によって決定することを特徴とする方法。

2. 請求項1に記載の方法であって、血液中に含有されているヘモグロビン及び／または染料成分の全量に関連して、血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の割合を、非線形系の式の助けによって決定することを特徴とする方法。

3. 請求項2に記載の方法であって、前記非線形系の式が、

$$\begin{pmatrix} \%mod 1 \\ \%mod 2 \\ \dots \\ \%mod 3 \end{pmatrix}^* = C^*(T) \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \dots & \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{21} & \dots & \epsilon_{2j} \\ \dots & \dots & \dots \\ \epsilon_{i1} & \dots & \epsilon_{ij} \end{pmatrix}_y \bullet \begin{pmatrix} HbX_1 \\ HbX_2 \\ \dots \\ HbX_j \end{pmatrix} \quad (1)$$

であって、

式中、%mod i は波長 i で測定された光透過の変調のパーセント、すなわち、全光透過のパーセントとしての心拍数で変化する光透過の割合であり、

Cは定数、

(T) ϵ -マトリックスの ij -要素は、波長 i についての既知の吸光係数から数学的に誘導された、血液ヘモグロビン種及び／または染料成分 HbX_j の実験的な吸光係数であり、そして、

未知の種類血液ヘモグロビン及び／または染料成分のパーセントは縦のベクター ($HbX_1, HbX_2, \dots, HbX_j$) 中にあることを特徴とする方法。

4. 請求項1～3のいずれか1項に記載の方法であって、前記非一線形系の式をすべての血液染料成分について解き、その比例したシェアの合計は100%であり、独立した光シグナルの数を、未知と定めたヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の全数に少なくとも対応するように選択することを特徴とする方法。

5. 請求項1～4のいずれか1項に記載の方法であって、2つの未知のヘモグロビン種がオキシヘモグロビン及びデオキシヘモグロビンであって、少なくとも1つの染料成分が血液ジスヘモグロビン、たとえば $HbCO$, $MetHb$ または $HbNO$ であることを特徴とする方法。

6. 先行する請求項1～5のいずれか1項に記載の方法であって、変調比を用いることにより前記非一線形系の式を解き、ランバートーベールの理論に従う既知の吸光係数と組織を含有する有効吸光

係数の間の変換が、2つの独立した光シグナルの測定された変調比と対応する既知の吸光係数から形成した変調比の間の関数変換であることを特徴とする方法。

7. 先行する請求項1～5のいずれか1項に記載の方法であって、前記線形系の式で、血液の組成を基礎とする、一定の組成の付近の線状の部分を取り、そして、このようにして得られた前記線形系の式を当該血液組成に由来する、実験的に決定された吸光係数を用いて解くことを特徴とする方法。

8. 先行する請求項1～5のいずれか1項に記載の方法であって、前記非一線形系の式を反復法によって解き、その反復法の一部は、最良の反復結果をもたらす、ジスヘモグロビン及び／または染料の組成及び／または存在を識別することに存することを特徴とする方法。

9. 先行する請求項1～5のいずれか1項に記載の方法であって、ヘモグロビ

ン種及び／または染料成分の濃度の決定において、異なった変調比を患者の血液組成を基礎として加重し、その場合において、非一線形系の式(1)を加重された変調比を用いることによって反復して解くことを特徴とする方法。

10. 先行する請求項1～9のいずれか1項に記載の方法であって、光シグナルを少なくとも2つの予め定められた波長で、同じまたはほぼ同じ光路により組織に伝送することを特徴とする方法。

11. 先行する請求項1～10のいずれか1項に記載の方法であって、用いられる波長を4つの異なった波長範囲から選択し、その少なくとも1つの波長範囲は660nmであって、好ましくは、波長範囲が620～650nm, 655～665nm, 680～750nm及び790～1000nmであることを特徴とする方法。

12. 先行する請求項1～11のいずれか1項に記載の方法であって

、ジスヘモグロビンの全量が適切なレベルより低い、たとえば3%より低い、ヒトの血液の正常な組成には、660nm, 690nm及び900nmの中位の波長で作られたい光シグナル及び／またはそれらから形成した変調比を、620～650nmの波長範囲における光シグナル及びその変調比に関して加重させることを特徴とする方法。

13. 先行する請求項1～11のいずれか1項に記載の方法であって、高メトヘモグロビンレベルの測定のためには、波長範囲620～650nm及びその変調比を用い、それらを用いられた他の光シグナル及びそれらの変調比と実質的に同じ割合で加重させることを特徴とする方法。

14. 先行する請求項1～13のいずれか1項に記載の方法であって、正常な組成のヒトの血液については、 $900 \pm 10 \text{ nm}$, $690 \pm 5 \text{ nm}$, $658 \pm 5 \text{ nm}$ 及び $632 \pm 5 \text{ nm}$ または $900 \pm 10 \text{ nm}$, $690 \pm 5 \text{ nm}$, $658 \pm 5 \text{ nm}$ 及び $645 \pm 5 \text{ nm}$ の4つの中位の波長を用いて、測定を行うことを特徴とする方法。

15. 先行する請求項1～14のいずれか1項に記載の方法であって、血液ヘモグロビン種及び／または染料成分についての既知の吸光曲線の波長相関性から、有効吸光係数を関係している光シグナル発光範囲において各独立した光シグナルについて計算し、前記組織における有効吸光係数を、一定の光シグナルにおけるす

すべての小さいスペクトルの変化について同じ数学的変換によって決定することを特徴とする方法。

16. 請求項14に記載の方法であって、一定の中位の波長付近で操作する光源のスペクトルの発光の変化をランバートーベールの理論に従う有効吸光係数の変化を利用することにより考慮に入れることを特徴とする方法。

17. 先行する請求項1～16のいずれか1項に記載の方法であって

、ランバートーベールの理論と一致する、決定された有効吸光係数を格納することにより、前記測定を各光源について別個に校正し、及び／または前記センサー中に設けられた格納装置中の組織に対応して補正し、ヘモグロビンの種類及び／または染料成分の決定に用いることを特徴とする方法。

18. 請求項17に記載の方法であって、前記関数変換及び／または中位の波長の各光シグナル対を前記センサー中の格納装置に格納して、ヘモグロビン種及び／または染料成分の決定に用いることを特徴とする方法。

19. 先行する請求項1～18のいずれか1項に記載の方法であって、一定のジスヘモグロビン種を決定するために、他のジスヘモグロビン種の割合を定数として定め、そして、測定する種を未知として定め、並びに、他の種の割合を侵襲的に測定された割合に対応した値に定めることを特徴とする方法。

20. 非侵襲性の測定において、患者の血液循環に含まれる組織を通過する測定データの収集用のセンサーであって、前記センサーは測定装置にセンサーを接続する手段(1)、少なくとも2つの予め定められた中位の波長で光シグナルを伝送する光源(2)及び測定下の標的を通過及び／または反射する光シグナルを受け取るために配置されたレシーバー(3)を具備するセンサーであって、予め定められたセンサー特異的データを格納するための格納装置(4)を具備し、前記センサー特異的データは各ヘモグロビン種及び／または所望の染料成分についての有効吸光係数を含み、前記有効吸光係数は用いられる各光源に特有であることを特徴とする前記センサー。

21. 請求項20に記載のセンサーであって、前記格納装置(4)には、関数変換及び／もしくは各光シグナル対の中位の波長またはこ

れら及び／もしくはランバートーベール理論と一致する吸光度と組織内で測定された吸光度との関係を示す他の対応する情報を表わす識別装置が格納されており、ヘモグロビン種及び／または染料成分の決定に用いられることを特徴とするセンサー。

22. 請求項20または21に記載のセンサーであって、前記格納装置(4)が、1個の格納素子または多数の格納素子から成ることを特徴とするセンサー。

23. 先行する請求項20～22のいずれか1項に記載のセンサーであって、光源(2)は多数の光素子($2^1, 2^2, 2^3, \dots, 2^n$)を具備し、用いられる波長は、少なくとも1つは660nmより小さいものであり、次の4つの波長範囲、620～650nm, 655～665nm, 680～750nm 及び 790～1000nmから選択されたものであることを特徴とするセンサー。

24. 先行する請求項20～23のいずれか1項に記載のセンサーであって、前記1群の光素子($2^1, 2^2, 2^3, \dots, 2^n$)が、光素子の温度を特定の限界より低く保つように熱的にセンサーの枠(5)に固定されていることを特徴とするセンサー。

25. 先行する請求項20～24のいずれか1項に記載のセンサーであって、発光された光を測定下の標的に通過させるための第1光ファイバー(6)及び受け取った光をレシーバー(3)に通過させるための第2光ファイバーを具備することを特徴とするセンサー。

26. 先行する請求項20～25のいずれか1項に記載のセンサーであって、第1の標的に発光するように配置された第1の1群の光素子($2^1, 2^2, \dots, 2^k$)及び第2の標的に発光するように配置された第2の1群の光素子($2^3, \dots, 2^l$)を具備し、前記第1及び第2の1群の光素子は、測定点による変化を補償するために用いる、1つの共通の波長範囲を有することを特徴とするセンサー。

27. 先行する請求項20～26のいずれか1項に記載のセンサーであって、レシーバー(3)とともに、受け取った光を異なった波長範囲に分割するために配置された多数の光フィルター($8^1, 8^2, 8^3, \dots, 8^n$)を具備することを特徴とするセンサー。

28. 先行する請求項19～26のいずれか1項に記載のセンサーであって、前記センサーを患者に、好ましくは患者の耳または指に取り付けるための固定手段（9）を具備することを特徴とするセンサー。

29. 異なったヘモグロビン種、たとえば、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン及びジスヘモグロビン、並びに／または血液に含有された染料成分の相対的濃度または組成を、非－侵襲的な方法で、異なったヘモグロビン種及び／または染料成分によりもたらされた光吸収を用いて決定するための測定装置であって、前記装置はセンサー測定装置に接続する手段（1）、少なくとも2つの予め定められた中位の波長で光シグナルを発光する光源（2）及び測定下の標的を通過して伝送及び／または反射された光を受け取るために配置されたレシーバー（3）、並びに前記受け取ったシグナルの処理のためのシグナル処理装置（10）を具備するものであって、前記センサーは、予め定められたセンサー特異的データの格納用の格納装置（4）を具備し、前記測定装置は計算装置（11）並びに、センサーに格納されたデータを読み取り、そして計算装置にデータを伝送するために計算装置及びセンサーに接続された読み取り装置（12）を具備することを特徴とする装置。

30. 請求項29に記載の測定装置であって、読み取り装置（12）が計算装置（11）のための光源－特異的データを読み取るように配置されていることを特徴とする装置。

31. 請求項20または30に記載の測定装置であって、特定の染料成分またはヘモグロビンの種類のシェアの測定が、前記装置が一定の時間内に、用いられている全波長範囲の一定の部分のみを測定するように時間に関して加重されている方法で、予め定められた時間分割原理に従って、異なった波長で測定するように手配されていることを特徴とする装置。

32. 先行する請求項29～31のいずれか1項に記載の装置であって、前記センサーの格納装置（4）中に格納された、少なくとも2つの、好ましくはそれよりも多いデータ素子を伝導するデータが、前記センサーで用いられる光源（2）についての必須のスペクトルの発光情報、たとえば、ランバート－ベール理論による

吸光係数についての情報及びこれらと前記組織についての吸光係数の間の数学的変換についての情報を包含することを特徴とする装置。

33. 先行する請求項29～32のいずれか1項に記載の測定装置であって、前記センサー中に格納されたデータがセンサーの型を記載する情報を包含し、前記装置はセンサーの型の識別のための識別装置(13)を具備することを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

酸素飽和率の測定のための方法、装置及びセンサー

本発明は、血液中の酸素飽和率の非侵襲性の測定のための請求項1の序文に記載された方法及び請求項29の序文に記載された測定装置に関する。さらに、本発明は請求項20の序文に記載された、本発明の測定装置とともに患者についての測定値を収集するのに用いるために設計されたセンサーに関する。

特に、本発明は患者の監視システムにおける、体の酸素レベルの監視に関する。末梢循環における動脈血の酸素飽和を測定することは、一般に全身の酸素付加状態及び酸素供給が足りていることを測定するのに十分である。人体の酸素付加レベルは、パルス酸素濃度計もしくは経皮的酸素濃度計／血液気体分析機を用いる非侵襲性的方法または動脈血の試料を採取し、インビトロで血液ガスを分析する(In Vitro血液ガス／pH分析機)か、いわゆるCO-酸素濃度計もしくは血液酸素濃度計(In Vitro多波長酸素濃度計)を用いて血液試料について光学測定を実施するか、のいずれかの侵襲的方法のいずれかで、動脈血の酸素飽和測定により評価できる。

動脈血試料のガスの分圧測定及び血液試料による光吸収に基づく光学的方法是長年の慣例の一部であるが、パルス酸素濃度計を臨床的に用いることは1980年代の後期にのみ普通となり、測定原理自体は比較的新しい。パルス酸素濃度計に関して、数多くの特許及び特許出願がある。これらの内で最も重要なもの並びに先行技術の内最も包括的な一般的記述は、米国特許第 4,653,498号、米国特許第 4,819,752号、米国特許第 4,407,290号及び米国特許第 4,832,484号明細書にみられる。

広く用いられている装置の基礎である、前記特許明細書に記載された先行技術は、患者の血液における実際の酸素付加レベルまたは酸素飽和率(fractional oxygen saturation)の程度の変化の連続的、かつ非侵襲性の監視には不完全で、不適切である。In Vitro酸素濃度計は原則としては、通常の血液試料から酸素飽和率の測定が可能であるけれども、その測定は非侵襲的でもなければ、連続的でもない。一方、パルス酸素濃度計は連続的かつ非侵襲的に測定するけれど

も、それらは、血液の酸素飽和率の実際の程度を測定することができず、したがって、患者のヘモグロビンの全量の一部のみが機能的である状態については不適切である。パルス酸素濃度計は、患者の血液組成が健康で、たばこを吸わない人と同じであると仮定して酸素飽和率を測定する。高ジスヘモグロビン (dysshaemoglobin) レベル、すなわち、相対的に高い量の酸素輸送に関係しないヘモグロビンは、広く普及しているパルス酸素濃度計は、血液の酸素付加レベルの不正確な概算を生じさせるという理由で、常に患者に対する危険を伴う。

不正確な測定の原因は測定原理に存する。すなわち、パルス酸素濃度計は、酸素飽和の評価にたった2つの異なった波長しか用いないので、たった2つの異なった種類の血液ヘモグロビン、すなわち、オキシヘモグロビン (HbO₂) 及びデオキシヘモグロビンをこの方法により正確に測定できる。他の染色血液成分（通常は、臨床試験で用いられるジスヘモグロビンまたは染料）は測定を妨害する効果を有し、平均量としてのみ考慮に入れることができる。この型の平均補正は一般に健康な血液の組成に関してなされる。しかしながら、正常な血液の組成は予測できない方法で、かつ容易に識別可能な原因なしに変化することがある。危篤の病気の患者の血液組成は、薬物治療、病気の性質または医療の治療もしくは測定の結果として

、健康な人の血液組成と異なることがある。この型の新規で、重要な治療はいわゆる酸化窒素 (NO) 治療であって、これは患者のメタヘモグロビン (MetHb) レベルを有意に上昇させ得る。他の普通の場合の不正確な測定は一酸化炭素中毒であり、これは患者における高一酸化炭素ヘモグロビン (HbCO) レベルを伴う。酸素飽和の実際の程度の連続的な非侵襲性の監視は、ジスヘモグロビンレベルは比較的急速に上昇することがあり、これは血液試料に基づく分析が十分でないことを意味するから、特にNO治療の間に重要である。酸素飽和率の測定は、救出手術及び一酸化炭素ヘモグロビン中毒後の追跡監視においても非常に重要である。

酸素飽和率の正確で連続的で非侵襲性の測定は、血液組成の分析を生じさせるのに用いるいくつかの波長を備えたセンサーを必要とすることは明らかである。下記においては、いくつかの波長を備えた酸素濃度計を用いる非侵襲性測定

の原理を用いる技術を考慮することにより、先行技術を議論する。

非侵襲性の測定に基づく公知の酸素濃度計は、8つの異なる波長を用いて耳での測定により、血液の酸素付加の平均の程度を決定する(Girsh及びGirsh「Ann .Allergy」42、第14～18頁、1979年参照)。この測定はパルス酸素濃度計原理を用いず、この測定は心拍と同時発生の鼓動する成分を光伝送から区別し、この成分を全光伝送に対して標準化させることにより、動脈血にのみ適用される。その代わりに、平均酸素飽和は、用いる波長での全光伝送から直接測定する。全光伝送は、酸素飽和並びに動脈血及び静脈血の両方の組成に依存するが、他の組織によりもたらされる吸収及び散乱にも依存する。典型的には血液は組織の量の1～2%しか占めていないので、シグナルは非常に不明瞭となることがある。このような方法には多くの欠点がある。すなわち、第1に人の顔色、組織自体の構造

及び特にその組織の散乱及び吸収特性並びにその他の性質が変化し、全伝導を支配する。実際には、この方法はこれらの特性を補うためにいくつかの波長を必要とし、動脈血の組成の信頼できる分析を作らない。さらに、パーセントの用語で血液組成を分析することは、動脈血と静脈血の相対的な量及びそれらの酸素飽和の程度が異なることが吸収に影響を及ぼすという理由で困難である。ジスヘモグロビンの量は動脈及び静脈の両方で同じであるが、酸素飽和は組織代謝及び温度によって、または体の調整メカニズムによって変化する。

欧州特許第335357号及び米国特許第 5,421,329号では、2つの波長を備えた慣用のパルス酸素濃度計に第3の波長を加えることにより、パルス酸素濃度計に伴う機能的飽和メカニズムの正確さを改良するか、または、たとえば動作によりもたらされる人工産物 (artefact) を除去もしくは低下することができる。前者の特許では、第3の波長は心臓の鼓動によりもたらされる脈拍の極点からの不規則な人工産物のシグナルを除去するのに用いられる。その波長はジスヘモグロビンレベルの測定または同定のためには用いられない。後者の特許では、第3の波長は、低度の酸素飽和の測定を校正するのに用いられるが、通常の飽和範囲の測定とともに、またはジスヘモグロビンレベルもしくは酸素飽和率の程度の測定のためには用いられない。後者の特許は反射原理及び特に出産の間の赤ちゃんにお

ける酸素飽和の測定にも関係する。この状況では、第3の波長はより信頼できる測定を達成するのに自然に必要とされる。同様に、特許出願 WO 94/03102 号は、第3の波長を運動によりもたらされる人工産物を除去するために用いることを提案している。米国特許第471434号（ミノルタカメラ）明細書は第3の波長を機械的な飽和のより正確な測定のためにも用いる。他のものと同様に、この明細書

は飽和率の測定または一般的なジスヘモグロビンレベルにおける測定に関係していない。

欧州特許第 0524083号明細書は、第3の波長を一酸化炭素ヘモグロビンレベル及び酸素飽和の同時測定に用いることも提案している。この測定では、波長660nm, 750nm及び 960nmの3つの異なったレーザーダイオードが用いられる。これらの3つの波長は変調比（modulation ratio）を測定するのに用いられ、ヘモグロビンの3つの未知の種類、HbO₂、Hb及びHbCOの濃度は線形系の式を解くことにより計算される。しかしながら、欧州特許第 0524083号明細書に提示された方法は2つの重要な欠点を有する。第1に、この方法は MetHbの測定に適切でない。言い換えると、飽和率は、上述の3つの種類のHbのためにのみ決定することができる。第2に、本発明の計算方法の好ましい態様の記載から明らかとなるように、前述の線形の系の式を解くことは、前記3つの種類のHbの濃度の決定には十分でない。基本的な欠点はその系の式は、それに用いられる係数が自体濃度の関数であるから、線形の式でないことである。この理由で、この方法を用いるのは非常に狭い範囲の酸素飽和に限られ、その方法はパルス酸素濃度計に一般的に必要な操作範囲で実用的ではない。上記欠点に加えて、この方法はレーザーダイオード及び測定点への光ファイバー接続を用い、それがこの測定システムを実用的な測定にはかなり高価すぎ、使用者にとって困難にしている。さらに、レーザーダイオードは波長の選択が狭い。ファイバーを用いるため、光は特に連結点で減衰し、シグナル対ノイズ比は発光ダイオードを用いる慣用の解決策においてよりも悪い。干渉性放射に関する公の規則及び放射によりもたらされる、たとえば眼への危険も実的な状況でこの方法を応用することへの限界を構成する。

さらに、先行技術として提示する青柳他の欧州特許第0679890(A1

)号明細書は光吸収性成分の測定のために設計された装置を提供する。その明細書によると、その方法及び装置は、血液の機能的な酸素飽和、異なった種類のヘモグロビンの濃度並びに血液の他の染料成分、たとえば、ビリルビン及び静脈内染料の程度を決定するのに用いることができる。提案された方法と装置は、やや普通でない光学的モデルの、組織を通る光伝導及び鼓動するシグナルの生成に基づく。この方法は明らかに本発明に関係する先行技術の解決策の1つであるから、この方法及び装置の陰に見い出される誤った仮定を指摘する必要がある。下記に列挙される欠点は例として役立ち、欠点は最大限の程度まで記載されてはいない。この欠点のより詳細な説明のために、1993年1月12日の Groningen 大学の レイナート・グラフの卒論「反射パルス酸素濃度計に応用された組織レンズ (tissue optics)」の参照がなされ、これは組織レンズの卓越した記載及びその近代的な説明である。パルス酸素濃度計または血液の特性の非侵襲性の測定に精通している者にとっては、下記に列挙する欠点は自明で、経験的な測定により認識できるものである。したがって、欧州特許出願EP第 0679890号は次の誤った主張に基づいている。第1に、拡散近似値及びそのパラメーター化された速度 (flux) モデル〔この出願中では、いわゆるアーサー シュスター (Arthur Schuster) 理論〕が組織を通る全伝導を説明するのに適用できるが、それらは、鼓動する組織成分及び短波長 (600~700nm) でのパルス酸素濃度計の操作とともに用いることもできないし、それらは一般に低飽和でまたは高度に吸収性の血液染料成分のために用いることもできない。拡散モデル (散乱標的面積が吸収標的面積よりも相当に大きい状態に適用する) と共にランバートーベール (Lambert-Beer) パルス酸素濃度計モデル (吸収標的面積が散乱標的面積よりも相当に大きい状態に適用する) を同時に用いることは一般に

現実的な結果をもたらさない。第2に、この特許出願では、散乱項 (term) が既知であって、波長に依存していないと明言されている。実際は、散乱項はこのモデル中で調整可能なパラメーターの一つであって、波長と組織の型にも依存している。散乱の鼓動する部分は、大きさ、形及び血球の数、すなわち、ヘマトクリ

ットにも依存している。第3に、組織項(ter μ m)(この特許出願では、血液でない鼓動する成分)は、シグナルの生成に何等重要な役割を演じず、したがって、血液の理論的な吸光係数を表わすファクター及び実験的に測定された変調比として式中に現れるような方法で、それを用いることはできない。さらに、この特許出願では、組織項は大部分水であり、それは実際は、用いられる波長範囲において優位を占める鼓動する項に関して全然吸収しない。実際は、優位を占める鼓動する組織型効果は、静脈血により生み出され、その吸収は、欧州特許出願EP 06798 90号が測定すべき量として示しているすべてのもの、たとえば酸素飽和、異なったヘモグロビン種(variety)及びそれらの量並びに染料に依存する。したがって、(この出願は反対に断言しているけれども)予め定義することができる異なった組織項の間に直線状の相関関係はないだろう。(これは、この問題の非一直線状の程度が相当に増加することを意味している。)第5に、当該特許出願の方法及び装置における未知の量の数が明らかに用い得る式の数を上回る。さらに、この特許出願は多数の他の誤りを包含し、それでこの出願またはその中に提示された方法及び装置は、少なくともそれらの基本的な仮定の点で、臨床的な患者監視測定において見い出されると予期される品質基準に合わない。

上記において、現存する先行技術は、各々が異なったスペクトルの発光を有するが、その同じ光源におけるスペクトルの発光が常に同じである2よりも多い異なった光源を用いるシステムの観点から

扱われてきた。特に、2つよりも多くの光源を用いることは、光源のスペクトルの発光が光源の製作の技術的な面により変化し、正確性を保持するためにこの変化を補正することが必要であるという状態においてすら、なお、用いる装置の正確性を維持することに関する問題を伴う。このような補正の方法またはセンサーの正確さを維持するためのやや安価な方法が、米国特許第 4,621,643号(1986年11月)、第 4,700,708号(1987年10月)及び第 4,770,179号(1988年9月)に提示されている。これらのすべての特許は、光源の波長についての情報を、インピーダンス要素または実際問題として抵抗器の抵抗値へ変えることにより、必要とされる補正をコードすることにより測定装置に伝達される。抵抗値からまたはい

くつかの他の同様なコード法により、測定装置は装置の校正に必要とされる変化を表わす情報を受け取る。

これは測定シグナルの明白さが他の技術により保証される場合は、単一の抵抗値または他の単純な「コード化」でなすことができる。2波長パルス酸素濃度計では、明白さは、実質的にたった1つのシグナル、すなわち、2つの波長間の変調比、いわゆるR-値を生成し、それは明白な測定曲線により、機能的な酸素飽和またはSpO2値と直接的に関係づけることができる、装置に基づく。いくつかの光源及び測定すべき2つより多いヘモグロビン種または他の血液染料成分がある時には、このような明白さは存在しない。本発明は異なった測定方法を提案し、それは明白であって、他の先行技術とは異なり、光源の発光特性を測定装置に伝えることに基づかず、代りに各ヘモグロビン成分または染料の吸収特性の光源特異的使用、すなわち、いわゆる血液の吸光係数に基づく。これはたとえば、光源の波長または光源の型自体を変えることができるか、または、センサーがすべての装置とセンサーとの適合性及び正確性を保持しながら

ら、異なった種類のHbまたは染料の測定のために調節できる状態を可能にする。したがって本発明の範囲内で光源の「波長」は、まず第1に光源の現在の数または他の識別を意味するものと解され、それは当該センサーで測定されるヘモグロビン成分または染料と関係づけられる。新規な方法は2つの光源を備えたセンサー及び装置並びに2つよりも多い光源を備えたセンサー及び装置のどちらにも適用できる。

先行技術の概要として、動脈血の酸素飽和率及びジスヘモグロビンレベルの定量測定の信頼できる測定が可能な方法または装置はこれまでなかったということができる。

本発明の目的は上記問題及び不正確さを取り除くことである。本発明の特殊な目的は、患者の血液中に含有されているヘモグロビン誘導体または染料成分の相対的濃度または組成の決定のための効果的で正確な測定方法を作り出すことである。本発明のさらなる目的は、患者の血液における酸素飽和レベルを決定するための本発明の計算方法を効果的に適用するのに用いることができる測定装置及び

センサーを作り出すことである。

本発明の特徴的な特色は請求の範囲に言及されている。

血液中に含有されている異なった種類のヘモグロビン、たとえば、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン及びジスヘモグロビン並びに／または染料成分、たとえば、種々の静脈染料等の相対的濃度または組成を、異なったヘモグロビン種及び／または染料成分を用いる非－侵襲性的方法で決定するための本発明の方法において、光シグナルを患者の血液循環に含まれている組織に、予め定められた少なくとも2つの波長で伝送し、測定下、標的を通して伝送し及び／またはそれから反射される光シグナルを受け取り、各波長で受け取った鼓動する光シグナルの強度の割合を、組織を通して伝送

された、または組織から反射された光の全強度に関連して測定する。光シグナルの鼓動は心拍数により決定され、それは組織中を流れる血液の量に直接的な影響を有し、それゆえ、ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分にも影響を有する。

本発明によると、組織中の血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の有効吸光係数は、ランバート－ベール理論にしたがって、血液染料成分の吸光係数から数学的変換により各光シグナル及び／または光シグナル対について決定され、血液中に含有されるヘモグロビンの全量に対する特異的な血液ヘモグロビン誘導体及び／または染料成分の割合は、異なった波長で受け取られたシグナルの強度により決定される。したがって、本発明の方法は各波長についてのいわゆる変調シグナル及び2つの異なった波長の間のこれらのシグナルの比較に基づく。後者の比較の結果を変調比の用語で表わす。この量はこれらの2つの波長間の平均血液染料差を言う。この相対的染料差をいくつかの波長対を用いて測定する時、異なったヘモグロビン誘導体の濃度は、波長対及び吸光係数から作った非－線形系の式(1)を解くことにより得られる。

$$\begin{pmatrix} \%mod 1 \\ \%mod 2 \\ \dots \\ \%mod 3 \end{pmatrix} = C * (T) \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \dots & \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{21} & \dots & \epsilon_{2j} \\ \dots & & \dots \\ \epsilon_{i1} & \dots & \epsilon_{ij} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} HbX_1 \\ HbX_2 \\ \dots \\ HbX_j \end{pmatrix} \quad (1)$$

式中、%mod iは、波長iで測定した時の光透過についての変調パーセント、すなわち、総光透過%として心拍数で変化する光透過の割合であって、

Cは定数、

ϵ -マトリックスのij-要素は、波長iについての既知の吸光係数から数学的に誘導された、血液ヘモグロビンの種類及び/または

染料成分 HbX_j の実験上の吸光係数であり、そして、

未知の種類血液ヘモグロビン及び/または染料成分のパーセントを縦のベクター ($HbX_1, HbX_2, \dots, HbX_j$) に入れる。非線形性の系の式は理論と実際の間の相違の結果である。実際の吸光係数 ϵ は、組織によりもたらされる光の散乱及び吸収と散乱の結合効果にも依存する。吸収及び散乱によりもたらされる減衰の割合が大きいほど、吸光係数に必要な補正は大きい。ランバートーベール理論では散乱及び組織の影響は考慮しない。

上に提示された系の式は本発明にしたがっていくつかの都合の良い方法で解くことができる。1態様では、系の式をすべての血液染料成分について解き、その割合の合計は100%であって、独立した光シグナルの数は、未知と定めたヘモグロビン誘導体及び/または染料成分の総数に少なくとも相当するように選択される。さらに、血液は、濃度及び/または組成が既知であるヘモグロビン誘導体または染料成分も含むことがあり得ることに特に言及する。この場合には、すべてのヘモグロビン種及び/または染料成分の総数を計算する時に既知の濃度を考慮に入れなければならない。

本発明の1態様では、未知と定めたヘモグロビン種はオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンで、少なくとも1つの染料成分は血液ジスヘモグロビン種、たとえば $HbCO$, $MetHb$ または $NbNO$ である。

本発明の1態様では、非線形の系の式は変調比を用いることにより解き、ラ

ンバートーベール理論にしたがう既知の吸光係数及び血液含有組織の有効吸光係数の間の変換は、2つの独立した光シグナルの測定された変調比及び相当する既知の吸光係数から生成された変調比の間の関数変換である。

本発明の1態様では、非一線形の系の式は、血液組成及び一定の

組成付近を基準とする線状の部分を非一線形系の式で割り、このようにして得られた線形系の式を、当該血液組成に由来する実験的に決定された吸光係数を用いて解くことにより、解く。吸光係数は好ましくは異なった血液酸素付加レベルのためにあらかじめ決定される。したがって非一線形系の式は線形系の式に逆戻りし、既知の数学的方法により容易に解くことができる。

好ましい態様では、非一線形系の式は反復方法によって解き、その方法の一部は、最良の反復結果をもたらす、ジスヘモグロビン及び／または染料の組成及び／または存在を識別することから成る。反復法は既知の数学的方法であり、それゆえ、ここに詳細には説明しない。

さらに、ヘモグロビンの種類及び／または染料成分の濃度の決定において、患者の血液組成を基準とする異なった変調比を加重する (weight) ことが好ましく、その場合には、非一線形系の式 (1) を、加重した変調比を用いることにより反復して解く。

本発明の好ましい態様では、少なくとも2つの予め定められた波長を用いて、光シグナルは同じまたはほぼ同じ光路 (optic route) を通って組織に伝送される。光シグナルは組織の実質的に同じ点を通るので、組織における相違のための誤りは避けられる。

波長範囲の選択は、図1を参照することにより、後でもっとくわしく説明するが、好ましい態様では用いられる波長は4つの異なった波長範囲から選択され、その内少なくとも1つの波長範囲は 660nmより小さく、好ましくは波長範囲は、620~650nm, 655~665nm, 680~750nm 及び 790~1000nmである。波長範囲の選択はさらに、ヒトの血液の組成によって影響を受け、ジスヘモグロビンの総量が適切なレベルより低い、たとえば3%より低い正常な血液組成については、中位の (medium) 波長の660nm, 690nm及び 900nmで作り出さ

れた光シグナル及び／またはそれらから生成された変調比が、620～650nm の波長範囲における光シグナル及びその変調比に応じて加重される。高メトヘモグロビンレベルの測定については、620～650nm の波長範囲及び、その変調比が用いられ、それらは用いられた他の光シグナル及びそれらの変調比と実質的に同じ割合で加重される。さらに、正常な組成のヒトの血液については、4つの中位の波長である $900 \pm 10 \text{ nm}$, $690 \pm 5 \text{ nm}$, $658 \pm 5 \text{ nm}$ 及び $632 \pm 5 \text{ nm}$ または $900 \pm 10 \text{ nm}$, $690 \pm 5 \text{ nm}$, $658 \pm 5 \text{ nm}$ 及び $645 \pm 5 \text{ nm}$ で測定を行うことができる。

本発明の好ましい態様では、各独立した光シグナルについて、有効吸光係数を関係する光シグナル発光範囲において血液ヘモグロビン種及び／または染料成分についての既知の吸光曲線の波長相関性から計算する。さらに、組織での有効吸光係数を、一定の光シグナルにおけるすべての小さいスペクトルの変化について、同じ数学的変換によって決定する。

本発明の好ましい態様では、一定の(given)中位の波長付近で操作する光源のスペクトルの発光における変化、すなわち、光源の波長の変化を、ランバートーベール理論と一致する有効吸光係数の変化を利用することにより、組織内で測定された有効変調比及びランバートーベール理論にしたがう有効変調比についての2つの光シグナル間の変調比を決定することにより並びに補正された有効吸光係数及び有効変調比の助けを用いてヘモグロビン種の濃度を決定することにより考慮に入れる。

本発明の好ましい態様では、測定は、ランバートーベールの理論と一致する及び／または組織に対応して各光源、好ましくは各光素子を独立に補正された、決定された有効吸光係数を、センサーに具備された格納装置に格納することによって、それらをヘモグロビン

種及び／または染料成分の決定に用い得るように各センサーについて独立に校正する。さらに、各光シグナル対及び／または中位の波長についての関数変換はセンサー内の格納装置に格納され、ヘモグロビン種及び／または染料成分の決定に用いられる。

一定のジスヘモグロビン種を決定するための本発明の好ましい態様では、他の

ジスヘモグロビンの種類の割合を定数と定め、測定すべき種類を未知と定める。

さらに、他の種類の割合を、侵襲的に測定された割合に相当する値に定める。

本発明は、患者の血液循環に含まれている組織を通る、非侵襲的測定における測定データの収集のためのセンサーにも関し、前記センサーは測定装置にセンサーを接続する手段、光シグナルを少なくとも2つの予め定められた中位の波長で透過させる光源及び測定下に標的を透過及び／または標的から反射した光シグナルを受け取るために配置されたレシーバーを含むものである。本発明によると、センサーは予め決定されたセンサー特異的データの格納のための格納装置を含み、前記センサー特異的データは所望の各ヘモグロビン種及び／または染料成分についての有効吸光係数を含み、前記有効吸光係数は用いられる各光源に特有である。格納装置は、その内容を電氣的に削除もしくは変換できるプログラムで読み取りだけのメモリーまたは同様なメモリー回路であり得る。

格納装置には、ヘモグロビン種及び／または染料成分の決定に用いられる、関数変換及び／または各光シグナル対のための中位の波長及び／またはランバートーベール理論にしたがう吸収と組織で測定された吸収の間の関係を示すこれらの及び／または他の対応する情報を表示する識別装置が格納されていることがさらに好ましい。

本発明のセンサーの好ましい態様では、光源は用いられる波長である1群の光素子を含み、その少なくとも1つは660nmよりも小さ

く、次の4つの波長範囲、すなわち、620～650nm、655～665nm、680～750nm 及び 790～1000nmから選ばれた。さらに、光素子は、熱的に光素子の温度を特定の限界より低く保つようにセンサーの枠に固定する。さらに、患者に接続するセンサー部分の温度を特定の限界より低く保つために、センサーは測定下に標的に発せられた光を伝送させるための第1光ファイバー、レシーバーに受け取った光を伝送させるための第2光ファイバーを含む。このようにして、温まる傾向のある、前記素子を患者から離しておくことができる。

本発明の好ましい態様では、センサーは第1標的に発光させるように配置された第1の1群の光素子及び第2標的に発光させるように配置された第2の1群の

光素子を含む。さらに、第1及び第2の1群の光素子は1つの共通の波長範囲を有し、それは測定点による変異を補うために用いられる。好ましい場合では、共通の波長範囲において得られた測定シグナルを互いに比較し、この比較に基づいて、測定点間の組織によりもたらされる相違を調整する。

センサーは、受け取った光を異なった波長範囲に分割するためにレシーバーとともに配置された1組の光フィルターを含むこともできる。このようにして、光は広範囲の波長、好ましくは600~1000nmの範囲で伝送することができ、受け取ったシグナルを所望の波長帯に濾光することができる。

センサーはさらにセンサーを患者に、好ましくは患者の耳または指に取りつけるための固定手段を含むことができる。センサーを患者の他の肢または器官に取りつけることも可能である。

本発明は、血液中に含有される異なった種類のヘモグロビン、たとえば、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン及びジスヘモグロビン、及び/または染料成分の相対的濃度または組成を、異なった種類のヘモグロビン及び/または染料成分によりもたらされる

光吸収を用いて非侵襲的に決定するための測定装置にも関する。本発明の測定装置は上記センサー及び受け取ったシグナルの処理のためのシグナル処理装置を含む。シグナル処理装置はコンピューター、マイクロプロセッサーまたは用途特異的集積回路(ASIC)等であってもよい。本発明によると、その装置は、計算装置並びに計算装置及びセンサーに接続し、センサーに格納されたデータを読み、計算装置にデータを伝送するための読み取り装置を含む。読み取り装置及び計算装置はいかなる電氣的に制御された成分または自体公知のアプリケーションであってもよく、それは好ましくは、シグナル処理機器または前記機器と同じものの集合体中に組み込むことができる。

本発明の好ましい態様では、特定の染料成分またはヘモグロビンの種類のシェアの測定が、一定の時間内にその装置が用いられている全波長範囲の一定部分のみを測定しているように加重させた方法で、予め定められた時間分割原理にしたがって異なった波長で測定するように装置を手配する。時間分割は、たとえば適

切なチャンネル配置及びチャンネル装置を用いて、測定時間に一定のチャンネルを選択することにより達成することができる。

本発明の測定装置の1態様では、センサーに格納されたデータは、患者の特有の血液組成の患者のための特異的な波長値、異なった染料成分及び／もしくはヘモグロビン種に関して、センサーで用いられる光源、好ましくは光素子についての本質的なスペクトルの発光情報並びに／またはランバートーベール理論にしたがう吸光係数についての情報及びこれらと組織についての吸光係数の間の数学的変換についての情報を包含する。さらに、センサーに格納されたデータはセンサーの型を記載する情報を包含する。さらに、測定装置はセンサーの型の識別のための識別装置(identifier device)を含

むことができる。識別装置は読み取り装置に組み込むこともできる。

先行技術と比較すると、本発明は、本発明の方法と装置を用いることによって、先行技術の機器に関する上記の問題を除くことができ、とりわけ、この発明は先行技術の欠点及び不正確さを除くことができるという利点を有する。

さらに、本発明は、組織によりもたらされる散乱及び吸収に起因する不正確さを考慮に入れる新しい型の計算方法を提供する。さらに、この方法はLED波長における小さい変化を補うことを可能にする。

下記により、添付された図面を参照することにより、本発明をいくつかの例の態様を助けとして説明する。

図1は、波長の関数として、異なったヘモグロビンの種類の吸光係数を示す。

図2 a～2 cは、本発明による好ましい波長の選択を示す。

図3は本発明によるセンサーを表わすダイアグラムである。

図4は、本発明による光素子を固定するための好ましい配置を示すダイアグラムである。

図5は、本発明によるセンサーを表わすダイアグラムである。

図6は、本発明による測定装置を表わすダイアグラムである。

図7は、波長660nm(R)及び940nm(IR)で決定された変調%の(R/IR)比を関数として、理論及び実験的酸素飽和の相関性を図示する。

図1は、波長の関数として異なったヘモグロビン種の吸光係数を示す。さて、図1に関して、本発明による波長の選択の陰にある特定の理由を説明する。好ましい波長は主に2つの基準を用いて選択する。波長の1つ、たとえば変調比($\% \text{mod } \lambda_1 / \% \text{mod } \lambda_2$)に含

まれている、 λ_2 、は優位を示すHb種類またはオキシヘモグロビン(HbO2)及び当該比を用いて主にその量が測定されるHb種の等吸収点(isobestic point)に近い範囲または一般にヘモグロビンの相対的な量の変化がシグナルにほんの小さい影響しか有しない範囲から選択する。変調比における他の波長、この場合には λ_1 、は当該Hb種がこの波長でのそれらの吸光係数の間に大きな差があるように選択する。等吸収点を用いることができないなら、2つの主要なHb種の吸光係数の差が用いられる2つの波長で反対の符号であるように波長を選択することが好ましい。可能なすべての比または2つの波長の6つのすべての可能な対から4つの波長を用いる計算において用いられる主要な変調比の選択も2つの理由でなされる。すなわち、変調比は高いか、またはこの変調比を用いて主として測定されるHbの種類の変化的濃度(下記Hbxx)に対して少なくとも十分な感度

を持たなくてはならない。すなわち、
$$\frac{\partial}{\partial (Hbxx)} (\% \text{mod } \lambda_1) / (\% \text{mod } \lambda_2)$$

は十分に大きい。

一方、LED成分の間の一時的な波長の変化に対する変調比の感度

は、低い感度でなければならない。すなわち、
$$\frac{\partial}{\partial \lambda} (\% \text{mod } \lambda_1) / (\% \text{mod } \lambda_2)$$

は十分に小さい。

4つのヘモグロビン種または染料成分という少数しかない場合ですら、すべての基準を同時に満たすことは不可能である。吸収曲線の極小または極大近くの波長を選択することは、LEDの波長の変化によりもたらされる計算間違いを減少させる。この理由のため、吸収曲線の極小及び極大並びに一般にそれらの平坦な部分は特に良好な選択である。このような平坦な部分が等吸収点付近にあるなら、当該波長は、良好な関連値であって、それに対して染料差が生成される。図1で

は、2つの上記の範囲がある。すなわち、790～1000nmの範囲では、すべてのHb種について、吸収曲線は波長の変化に対

して十分に感度が低いのに対して 680～750nm の範囲では、デオキシヘモグロビンの吸収曲線のみが波長変化に感度が高い。4つまたはそれよりも多い可能な波長の内2つが現在普及しているパルス酸素濃度計と同じであるように波長を選択することが一般的に賢明である。これが事実である時、パルス酸素濃度計の場合に用い得るすべての実験的な情報を、酸素飽和率を変調比によって測定する時にも用い得る。したがって、第3の波長範囲の選択は 655～665nm である。これらの3つの範囲の波長を選択することは、正常なヒトの血液の酸素飽和率の測定の正確性を改良する。上記の波長範囲はHbCOの決定にも適当である。

4つの波長範囲を組み合わせずに選択するのは不可能であるので、MetHbは特殊な場合として扱う。MetHbの測定については、好ましい波長範囲は 625～650nm である。本発明による4つの異なった波長範囲の選択は、625～650nm, 655～665nm, 680～750nm 及び 790～1000nmである。次に、すべての状況で、酸素飽和率の決定の最大の正確さはこれらの波長について達成されるように、計算方法を調整する。

図2 a～2 cでは、好ましい最適波長の選択をランバートーベールモデルを用いて検討する。パルス酸素濃度計型変調シグナルを3つの異なった特定の状況について示す。すなわち、1. 正常な DysHbレベルで、低酸素血症または高Hbレベル（図2 a）、2. 一酸化炭素ヘモグロビン血症または高HbCOで、かつ、他のHb濃度は正常（図2 b）、及び3. 他の点では正常な血液組成で、メトヘモグロビン血症または高 MetHbレベル（図2 c）である。図2に示された症例には、本発明による好ましい最適波長の選択は、 $900 \pm 10\text{nm}$, $690 \pm 5\text{nm}$, $658 \pm 5\text{nm}$ 及び $630 \pm 5\text{nm}$ である。オキシヘモグロビン及び一酸化炭素ヘモグロビンの等吸収点は、645nm付近にあるから

、これは、なお変調比の計算のための好ましい波長である。この波長で、MetHbを十分な正確さで決定することができる。本発明による他の最適波長の選択は、

したがって、 $900 \pm 10 \text{ nm}$ 、 $690 \pm 5 \text{ nm}$ 、 $658 \pm 5 \text{ nm}$ 及び $645 \pm 5 \text{ nm}$ である。下表1は、さらにすべての異なった状況について最高の正確な決定が同時に必要な場合の波長選択の矛盾した性質を説明する。表1は酸素付加に関する患者の病気の異なる記述のそれぞれについて、第1に用いるべき波長並びに用いるべきでない波長を示す。

表 1

特定の症例	用いるべき波長 (nm)	用いることができる波長 (nm)	用いるべきでない波長 (nm)
低酸素血症	900, 690, 658	645	630
一酸化炭素ヘモグロビン血症	900, 690	658, 645	630
メトヘモグロビン血症	900, 690, 630	645	658

本発明によると、波長選択における矛盾を減少させることができ、かつ、各血液酸素付加状況において、異なった風に正しい変調比を加重させることによりより良い選択正確性を達成できる。たとえば、低酸素血症の場合、波長 900 nm 、 690 nm 及び 658 nm 及びこれらから計算された変調比が常に用いられ、酸素飽和率は波長 630 nm または 645 nm についての量よりも多く加重されている。この場合には、波長 $630/645 \text{ nm}$ を主に MetHbの存在を検出するのに用いるが、DysHbの量の測定は他の波長を用いて達成する。HbCO及び MetHbの両方が、この変調比に同じように影響を及ぼすから、好ましい波長の対は 690 nm 及び 900 nm である。MetHbのレベルが上昇することがみとめられる時、加重係数を、波長 658 nm の加重を減少させ、波長 630

$/645 \text{ nm}$ の加重を増加させるように変更する。一酸化炭素ヘモグロビンの場合には、すべての波長をより等しく加重することができる。しかしながら、一酸化炭素ヘモグロビンについての吸収係数は全範囲において非常に小さいから、HbCO濃度は、一酸化炭素ヘモグロビンがオキシヘモグロビンに取って代るという事実によって主にはっきりと表われる。検出するようにこれを可能とする最も良い波長

は 900nmであり、それでこの波長についての変調比を平均より高く加重しなければならぬ。本発明による好ましい計算方法は下記のような加重した計算であり、それは用いられた波長及び患者の病状について最適化される。本発明は後記するセンサー測定方法をも用い、それがすべての波長で維持すべき良好な分析精度を可能にする。

図3は、本発明による好ましいセンサーを示し、それは患者の血液循環に含まれる組織による非-侵襲性測定における測定データを収集するための本発明の方法に用いられる。このセンサーは、センサーを測定する装置に接続する手段1を具備する。この態様では、センサーはシグナルの伝達のために設計された自体公知の、ケーブルによって測定装置に接続されている。さらに、センサーはその必須の部分を生成する光源2を具備しており、それが少なくとも2つ、この態様では予め定められた4つの中位の波長で光シグナルを発光する。光源は多数の光素子 $2^1, \dots, 2^4$ を具備し、その各々が他と異なった選択された波長で発光する。センサーはレシーバー3も具備し、それは典型的には発光ダイオードまたはいわゆる PINダイオードで、測定下の標的を通して伝送され、及び/または測定下の標的により反射された光シグナルを受け取るように手配されている。センサーはさらに予め定められたセンサー特異的データの格納のための格納装置4を具備し、そこでセンサー特異的データは、

各光源並びに測定することができる各血液のHb種及び/または染料成分について独立に決定された吸光係数を含むものである。図3に提示されたセンサーはさらにセンサー端子14を具備し、そこに格納装置が据えられ、それに光素子 $2^1, \dots, 2^4$ 及びレシーバー3が接続されている。センサー端子14により、たとえば測定装置によりセンサーを制御し、及び格納装置4に含有されているデータを読むことが可能である。

図3の光素子 $2^1, \dots, 2^4$ は、両極式の回路に接続され、それは5本の代りに、たった3本の導線を用い、したがって、ケーブルの構造に関してより単純でより有利である。光素子 $2^1, \dots, 2^2$ 及び、一方では、光素子 $2^3, \dots, 2^4$ はお互いに対して逆の方向に接続され、反対の符号の操作電流により駆動される。この

ように両極式の制御回路自体は当業者に明らかであって、したがって、ここに詳細には記載しない。一般に光素子 2^1 , ..., 2^4 は約 $0.3 \times 0.3 \text{ mm}^2$ のサイズの小さいLEDチップで、ハイブリッド板もしくは回路板または相当する台に適合されている。表面に据えつけた(surface mounted)装置も用いることができるが、光源ユニットをできるだけ小さく作るために、チップを選択した方が良い。さらに、1つの光素子 2^1 は直列に接続している2つの同一の光源(図示していない)から成ることもできる。単独で用いた時光度が不十分であるか、この波長で組織によってもたらされる減衰が大きくて、組織を透過する光の強度が不十分なら、このような接続が好ましい。

図4は、慣用の構造に関して、センサーの表面温度を低下させることを可能にする特に有利な解決を示す。本発明のこの態様では、光源ハイブリッド 2^1 はセンサーの枠5に熱的に固定され、その皮膚表面への熱の連絡は最小にされる。このような構造はたとえいくつかの光素子が用いられたとしてもセンサーの表面温度を低く保つ

ことを可能にする。さらに、図4に提示された構造では、センサー表面と光源ハイブリッドの間に空洞15があって、拡散した反射をもたらし、したがって発光を拡散させ、むらがなくさせる。したがって、皮膚表面に到達する発光は、大きな面積に順調に広がり、それは、たとえば光検出シグナルからの動的な人工産物の除去に関する利点である。本発明の範囲には、異なった波長範囲を用い、他のいくつかの測定目的を意図するセンサーも含まれる。このようなセンサーは、血液ビリルビンまたは一定の静脈染料の測定を目的とするものであってもよい。

図4も本発明の好ましい態様を説明し、そこでレーザー3は光素子 2^1 と組織に関して同じ側に配置され、レーザーは組織から反射されたシグナルを受け取る。図4に描かれたセンサーは、組織によってもたらされた減衰が非常に強く、すべての波長での光伝送が伝送形状(geometry)において酸素飽和率を測定するのに不十分である場合には特に有利である。このような場合には、多数のLEDの直列接続の代りに図4に提示された反射センサーを用いることができる。光伝送は特に短波長の場合に減少するが、一方ではこれらの波長で散乱が増加する

から、反射形状 (geometry) の利点は両メカニズムにより明らかになる。したがって、反射センサーにより作り出されたシグナルは他のセンサーの解決法に関して増加する。

図5は典型的な指センサー構造を示し、それは、光源 (図示しない) により発光された光シグナルを測定下の標的に通過させるための第1光ファイバー6と、組織を通過して伝送された光シグナルをレシーバー (図示しない) へ通過させるための第2光ファイバー7を具備する。このセンサーの構造では、また、患者の皮膚に対する過剰の温度は避けられる。指センサーでは、測定する標的の近くにセンサー構成要素を留めるのに用いられる固定装置は洗たくばさみ型

クランプである。図5により説明された解決は、たとえば耳センサーとして実施できるか、またはセンサー構成要素をテープによりもしくは何か他の型の別の固定手段で留めることもできることをさらに言及しておこう。

図5に示された光ファイバー回路を用いるとき、LED並びに検出器を患者モニターまたは相当する測定装置の内部に置くことができ、その場合、光は第1光ファイバー6を経てセンサーに、そして、第2光ファイバーを経て測定装置に戻るように通る。図5に提示されたこの解決では、センサーの温度上昇は全く避けられる。

本発明の好ましい態様 (図示しない) では、2つの別のセンサーを異った測定点で用いる。センサーの1つは好ましくは慣用のパルス酸素濃度計センサーである。他のセンサーについては、1つの共通の波長を選択し、斜め方式で計算されたセンサー間の変調比の目盛を補正するのに用いる。したがって、2つの別個のセンサーで、4つの代りに少なくとも5つのLEDを用いねばならない。しかしながら、この構造は、センサーの1つが、ジスヘモグロビンレベルを測定するために短期間だけ用いられ、他のセンサーは連続的に、たとえば機能的な酸素飽和の測定のために用いられる場合ですら好ましい。

再び図3に関して、光検出機3またはレシーバーは、光フィルターを用いることにより、4つの別個の波長チャンネルに分割することができる。図3は、組織とレシーバー3の間に配置された光フィルター8¹, ..., 8⁴を示す。各フィルタ

一は、各測定に用いられる波長に従って、それ自身の波長通過帯域を有する。好ましい態様では、光フィルターは、通過帯域波長が測定装置により変えられるように電氣的に制御することができる。光フィルターが用いられる時、共通の広帯域の光源を用いることが好ましい。原則として、こ

のような十分な帯域幅を有する光源は約 680nmの中位の波長及び約60~80nmの帯域幅を有する1または複数のLEDから成ることができる。この場合には、近赤外範囲のためのLEDはたとえば910nmの波長を有することができる。他の解決は、広帯域ハロゲンまたは他の慣用の光源を用い、光をファイバーを経て酸素飽和センサーに通すことである。

図6は本発明の測定装置の好ましい態様を示す。図6の測定装置は、センサー端子14といっしょに図3に関して上記したセンサーを具備する。測定装置は好ましくは少なくともシグナル処理装置10を具備し、それはマイクロプロセッサーまたは自体公知の相当するプログラム可能な構成要素であってもよい。さらにこの態様では光素子 2^1 , ..., 2^4 は、マイクロプロセッサーで制御された2つの両極式回路（図示しない）により制御される。光素子 2^1 , ..., 2^4 により発光された光は組織を通るか、組織から反射してセンサーの光検出機3へ、そして、そこから、シグナルはセンサー端子14を経て、装置の前置増幅器の直流電圧変換器（図示しない）へ通過する。この後、シグナルをマイクロプロセッサー10により制御する方法で増幅する。図6では測定装置及びセンサーは、測定装置で用いられるほとんどの技術が当業者を公知のエレクトロニクスから成るため、大きく変えた形で提示されていることをさらに言及しておく。使用者インターフェイス及びディスプレイ機能並びに測定装置の他の一般的な特性はマイクロプロセッサー10により規定されている。本発明によると、図6に提示された測定装置はさらに計算装置を具備し、それは、センサーの助けにより本発明の測定方法を実行するようにプログラムされている。測定装置の他の必須の構成要素は、リーダー装置12と識別装置13であって、それらによりセンサーのメモリー素子4に格納された情報を読み取り、センサーの型を識別

- 、する。この文脈では、現代の技術を以って、すべての上記構成要素、すなわち、シグナル処理装置10、計算装置11、読み取り装置12及び識別装置13が単一の用途特異的集積回路（ASIC）中にプログラムされている、ハードウェアの導入（implementation）ですら可能であることにも注目すべきである。

本発明の好ましい態様は、図6に提示された測定装置において、測定時間がチャンネル間で柔軟に分割されるものである。この場合、たとえば、ほとんどの時間は、酸素飽和率の測定に費やされ、明らかに短い時間がジスヘモグロビンの測定のために取っておかれるか、またはジスヘモグロビンレベルは必要な時のみ決定される。測定において用いられる時間分割は固定された分割であることができるか、それとも各状況に応じて柔軟に変えることができる。

パルス酸素濃度計の理論は一般にランバートーベールの法則に基づくものと提示されている。この理論によると、各波長で組織を通る光透過は指数関数的に組織の吸収に依存する。この理論は一般的に受け入れられ、パルス酸素濃度計に確立された。詳細を省略すると、この理論は上記のマトリックスフォーマット中の4つの異なった波長に次のように一般化されている。

$$\begin{pmatrix} \%mod 1 \\ \%mod 2 \\ \dots \\ \%mod 3 \end{pmatrix} = C * (T) \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \dots & \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{21} & \dots & \epsilon_{2j} \\ \dots & & \dots \\ \epsilon_{i1} & \dots & \epsilon_{ij} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} HbX_1 \\ HbX_2 \\ \dots \\ HbX_j \end{pmatrix}$$

式中、%mod i は、波長 i で測定した光透過についての変調パーセント、すなわち、全光透過のパーセントとしての、心拍数で変化する光透過の割合であり、 ϵ - マトリックスの ij 要素は波長 i についての動脈血のヘモグロビン成分 j の吸光係数であり、そして、ヘモグロビン成分の % はこの順序 j で、縦のベクター（HbX₁, HbX₂,

…HbX_j）に入れる。したがって、 ϵ - マトリックスの横の線は、異なったHb種についての特定の波長の吸光係数である。定数Cは式の左辺の単位を決定する。上記系の式において、変調%は小さい（<10%）と仮定された。もしこれが事実でないなら、%mod i の代りに正確な理論的な型、すなわち、

$$\% \text{mod } i \leftarrow 1/n (1 \pm \% \text{mod } i / 100\%) \times 100\%$$

が用いられる。

変調率はパルス酸素濃度計の基本的なシグナルである。だから、ランバートーベール理論では、 ϵ -マトリックスと逆のマトリックスを用いて異なったHbの種類濃度を直接に計算することが可能であるべきである。しかしながら、実際にはこの系の式は直線状ではない。前述のように、理論と実際の間の相違は、現実の吸光係数 $\tilde{\epsilon}$

も組織及び血液によりもたらされる光の散乱並びに吸収と散乱の複合効果に依存するという事実による。吸収と散乱によりもたらされる減衰の割合が大きいほど、補正が大きい。ランバートーベールの法則は、光の散乱及び組織の非均質性を考慮しないと仮定している。したがって、実際には、非一侵襲性の測定では、 ϵ -マトリックスの要素 ϵ_{ij} は実際の血液の吸光係数 ϵ'_{ij} とは異なる。実際及び理論的な吸光マトリックスの間の補正は、測定に用いる波長での全吸収と散乱に依存する変換Tにより表わすことができる。この関係は次の型により表わすことができる。

$$\begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \dots & \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{21} & \dots & \epsilon_{24} \\ & \dots & \\ \epsilon_{i1} & \dots & \epsilon_{ij} \end{pmatrix}^* = (T) \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \dots & \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{21} & \dots & \epsilon_{24} \\ & \dots & \\ \epsilon_{i1} & \dots & \epsilon_{ij} \end{pmatrix}_{ij} \quad (2)$$

マトリックスの上端の*印は、マトリックスの要素が ϵ'_{ij} であることを意味する。

全吸収は、ヘモグロビンの割合によって加重された吸光係数の合計だから、変換Tはヘモグロビンの濃度自体に依存するか、または

$$(T) = (T)(\text{HbX}_1, \text{HbX}_2, \text{HbX}_3, \dots, \text{HbX}_j)$$

である。

血液組成の多構成要素分析においては、理論と実際の測定の間の相違は重大な結果を有し、それは、たとえば特許出願 EP 0 524 083 A1においては無視されて

いる。第1に、系の式(1)は直線状ではない。すなわち、それは逆マトリックス(reverse matrix)を用いて解くことができない。第2に、いかなるHbの種類及びその濃度の変化も他のHbの種類の実際の吸光係数に影響を及ぼす。この理由のため系の式(1)は血液に存在するすべてのHb種について解かなければならない。そして、かなり強く吸収するMetHb種は分析から除くことはできない。

図7に関して、波長660nm(R)及び940nm(IR)で決定した変調%の比(R/IR)を関数とする理論的及び実験的な酸素飽和の補正を描く下記において、いくつかのHbの種類、すなわち、HbO₂, Hb, HbCO, MetHb及びHbx(Hbxは特殊な状況の患者の血液に現れるヘモグロビン成分、たとえば、ニトロシルヘモグロビンHbNOまたはスルホヘモグロビンHbSである)についての変調比の助けを用いる系の式(1)の解き方を表示する。原則として、Hbxは任意の血液染料成分、たとえば動脈の染料を表わす。

図7では、マトリックス変換(2)の重要性は、その変換が理論的なランバートーベール曲線を実験的な曲線(図では、ウキツチュ他(Wukitsch))上に移すのに役立つことである。これはR/IR軸上の数値を所望の(非線形)の方法に変えるという関数変換により達成できる。4つの異なった波長を用いて、6つの異なった波長対の各々について、理論的な変調比及び実験的な変調比と酸素飽和レ

ベルとの間の対応する相関性が得られる。変換Tはこれらのすべての対の曲線について必要な情報を含有し、逆に曲線対の移動が変換Tを決定する。下記は、どのように、この種の変換が複数の異なった波長及び複数の異なったヘモグロビン成分を有するHbの種類が多構成要素分析に機能するかについての記載である。

この記載は4つの異なった波長を用いることに限定されている。しかしながら、特定の仮定のもとに、この方法は4つよりも多いHb種の分析に十分な正確さで用いることができる。

本発明の分析方法では、波長*i*でのジスヘモグロビンの全吸光係数を次のように記載する。

$$\epsilon_{is} = \frac{MetHb}{DysHb} * \epsilon_{is}(MetHb) + \frac{HbCO}{DysHb} * \epsilon_{is}(HbCO) + \frac{HbX}{DysHb} * \epsilon_{is}(HbX) \quad (3)$$

式中、

$$\text{DysHb} = \text{MetHb} + \text{HbCO} + \text{HbX} \quad (4) \quad \text{で、}$$

HbXは第3のジスヘモグロビン種である。その一般な表現 HbXは血液中の人為的な染料濃度と解することもできる。

4つの異なった波長を用いて、未知の系の式は次の形に記載することができる

$$\begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix} = C * \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \epsilon_{12} & \epsilon_{13} \\ \epsilon_{21} & \epsilon_{22} & \epsilon_{23} \\ \epsilon_{31} & \epsilon_{32} & \epsilon_{33} \\ \epsilon_{41} & \epsilon_{42} & \epsilon_{43} \end{pmatrix} \bullet \begin{pmatrix} \text{HbO}_2 \\ 1 - \text{HbO}_2 - \text{DysHb} \\ \text{DysHb} \end{pmatrix} \quad (5)$$

式中、 ϵ -マトリックスはランバート-ベール理論と一致し、文献中に血液について記載された吸光係数を含有する。理論により予想された変調%はこのように縦の% mod i ベクター中にある。Cは再び単位の変換を表わす。異なったHb種の濃度を比例したシェアとして表わす。

実験的に測定された変調パーセントは、

$$\begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix} = C * (T) \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \epsilon_{12} & \epsilon_{13} \\ \epsilon_{21} & \epsilon_{22} & \epsilon_{23} \\ \epsilon_{31} & \epsilon_{32} & \epsilon_{33} \\ \epsilon_{41} & \epsilon_{42} & \epsilon_{43} \end{pmatrix} \bullet \begin{pmatrix} \text{HbO}_2 \\ 1 - \text{HbO}_2 - \text{DysHb} \\ \text{DysHb} \end{pmatrix} \quad (6)$$

$$\begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix} = (T^{-1}) \begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix} \quad (7)$$

である。

この時点で、変換Tは直線状でも、たとえばマトリックス乗法でもないことを認めることができるが、それは明白な逆の変換を有しない。さて、我々はこの変換の式を計算する。

次のように変調比を式(5)で割る。

$$\frac{\% \text{ mod } k}{\% \text{ mod } l} = \frac{\varepsilon_{k1} * \text{HbO2} + \varepsilon_{k2} * (1 - \text{HbO2} - \text{DysHb}) + \varepsilon_{k3} * \text{DysHb}}{\varepsilon_{l1} * \text{HbO2} + \varepsilon_{l2} * (1 - \text{HbO2} - \text{DysHb}) + \varepsilon_{l3} * \text{DysHb}}$$

式中、 $k, l = 1, 2, 3, 4$ で $k \neq l$ である。4つの波長の場合、この割り算は6つの異なった方法で行うことができる。すなわち、6つの式(8)があるだろう。

$\{(\% \text{ mod } k) / (\% \text{ mod } l)\} = Z$ と記載し、HbO2について各式(8)を解こう。

$$\text{HbO2} = \frac{(1 - \text{DysHb}) * (\varepsilon_{k2} - Z * \varepsilon_{l2}) + \text{DysHb} * (\varepsilon_{k3} - Z * \varepsilon_{l3})}{Z * (\varepsilon_{k1} - \varepsilon_{l1}) - (\varepsilon_{k2} - \varepsilon_{l2})} \quad (9)$$

理論的変換比 Z を実験的に測定された変換比 Z' を用いて、 $Z = f_{kl}(Z')$

(10)と表わすことができ、それは変換 逆(T) : $Z' \rightarrow Z$ を決定する。実験的に正しい酸素飽和率を、式(10)を Z について置換することにより、式(9)から得る。結果として、

波長が660nm及び940nmであるとき、関数 $f(660, 940)$ は図7における実験的に測定された曲線を、関数 $f(660, 940)$ により決定されたように数値を縦軸上に変えることにより、ランバートーベール曲線上に移す。関数 f は波長 k 及び l で現われる全吸収及び散乱に依存するが、もはや異なったHb種に依存しない。したがって、関数 f は、たとえば正常なHbCO及びMetHb濃度を用いた低酸素血症試験で見出すことができる。これは、飽和率測定の校正をかなり容易にする。関数 f は波長 $R=660\text{nm}$ 及び $IR=900\text{nm}$ (または940nm)での慣用のパルス酸素濃度計測のための校正データにより既知である。変換 逆(T)の式が、たとえば、

波長630nm, 660nm及び900nmで、次のように

$$\begin{aligned} R &= f_{660,900}(R') \\ Q &= f_{660,690}(Q') \\ P &= f_{630,690}(P') \\ S &= f_{690,900}(S') \\ T &= f_{630,660}(T') \\ U &= f_{630,900}(U') \end{aligned} \Leftrightarrow \begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix} = (T^{-1}) \begin{pmatrix} \% \text{ mod } 1 \\ \% \text{ mod } 2 \\ \% \text{ mod } 3 \\ \% \text{ mod } 4 \end{pmatrix}$$

指定されたなら、1つのHb種の濃度を変え、したがって当該波長についての全吸

収を変えることによって、すべての関数 f を決定することができる。表現 $R' - R$, $Q' - Q$, $P' - P$, $S' - S$, $T' - T$ 及び $U' - U$ は既知であるので、式 (3) 及び式 (4) が解かれ、酸素飽和率レベルは反復して系の式 (9) からの 3~6 変調比について解かれ、酸素飽和率レベル HbO_2 、ジスヘモグロビン $DysHb$ の全濃度及びジスヘモグロビン種の組成は適合する方法で決定できる。計算はすべての Hb 種の合計が 100% であるという式に組み込まれた条件に対して、それを点検することによる結果の確認を包含し得る。反復法は、患者の症状についての臨床的な情報を用いて促進することができる。典型的には、患者の血液中の唯一の $DysHb$ 種

は増加した値を有する。さらにジスヘモグロビンの量は時間とともにゆっくりと変化するので、式 (3) 及び式 (4) は酸素飽和率レベルのリアルタイム計算に必ずしも用いる必要はない。したがって、これらの式はジスヘモグロビン種の識別により大きな重要性がある。

血液のヘモグロビン組成の多構成要素分析を実施できる方法を上に記載してきた。次に、我々はジスヘモグロビンの濃度を識別できる方法についての問題を検討する。その後、センサーの校正データを蓄える方法の検討を続ける。

酸素飽和率の臨床測定では、監視されるべきジスヘモグロビン種は一般に前もって分かっている。一般に計画された治療において、他のジスヘモグロビン種の濃度が正常で、不変のままであることも分かっている。このような状況では、ユーザーは主に興味のあるジスヘモグロビン種を装置にインプットすればよい。この場合、興味のないジスヘモグロビンの濃度を式 (3) 及び式 (4) に正常なパラメータとして定め、主に興味あるジスヘモグロビンの種類を未知のパラメータとして定める。原則としては、ユーザーは装置に利用できる血液試料から測定されたヘモグロビン値も作ることができる。装置は未知変数として、オキシヘモグロビン (HbO_2)、デオキシヘモグロビン (Hb) 及び主要な興味あるジスヘモグロビン種を用い、他のジスヘモグロビン種の量を一定であるとみなして、計算を行なう。

ユーザーフレンドリーの理由から、ジスヘモグロビン種をオキシヘモグロビン

の量と同じように「測定する」ことが可能であるべきであることが一般に要求される。この場合、ジスヘモグロビンの組成は予め知られておらず、患者に投与された治療効果も知られていない。原則としては、ヒトの血液の正常な組成（4つのヘモグロビ

ン種を含有する）を4つの異なった波長を用いて分析することができる。危険である人の血液には、他の HbXの種類または他の染料が治療または薬物治療の結果として存在することがある。これらの存在は、5つの異なった変調比から反復によって計算されたHbO2値が特定の予め定められた範囲の変化の内に入るべきであることを規定することによって識別することができる。適用し得るさらなる規定はヘモグロビン種の合計は100%であるべきであるという式に包含されている仮定である。異なった HbX種または染料の識別は、反復結果が矛盾しない時にもたらされる。反復の計算の結果が増加した MetHb値を示し、患者がNO-治療を受けていないなら、HbXの種類はニトロシルヘモグロビンHbNOであると仮定される。

この吸光係数を式（3）及び式（4）に加える。式中のHbCOは正常レベルまたは約1%に定める。次の反復計算が実質的により良い一貫性を生ずるなら、HbNOが識別される。もし、正常な反復計算で、MetHbまたはHbCO値の増加が認められないうが、反復の正確さが低いなら、次にいかなる他の予めプログラムされたHb種または染料も存在していないかどうかを確認するためにチェックを行う。もし、反復計算が実質的により良い結果を生じるなら、そこで、当該ヘモグロビン種または染料が識別される。

上記計算方法によりもたらされる他の利点は、センサーLED波長の変化は飽和率の計算に容易かつ簡単に考慮に入れることができることである。センサー校正方法は次の工程を含む。

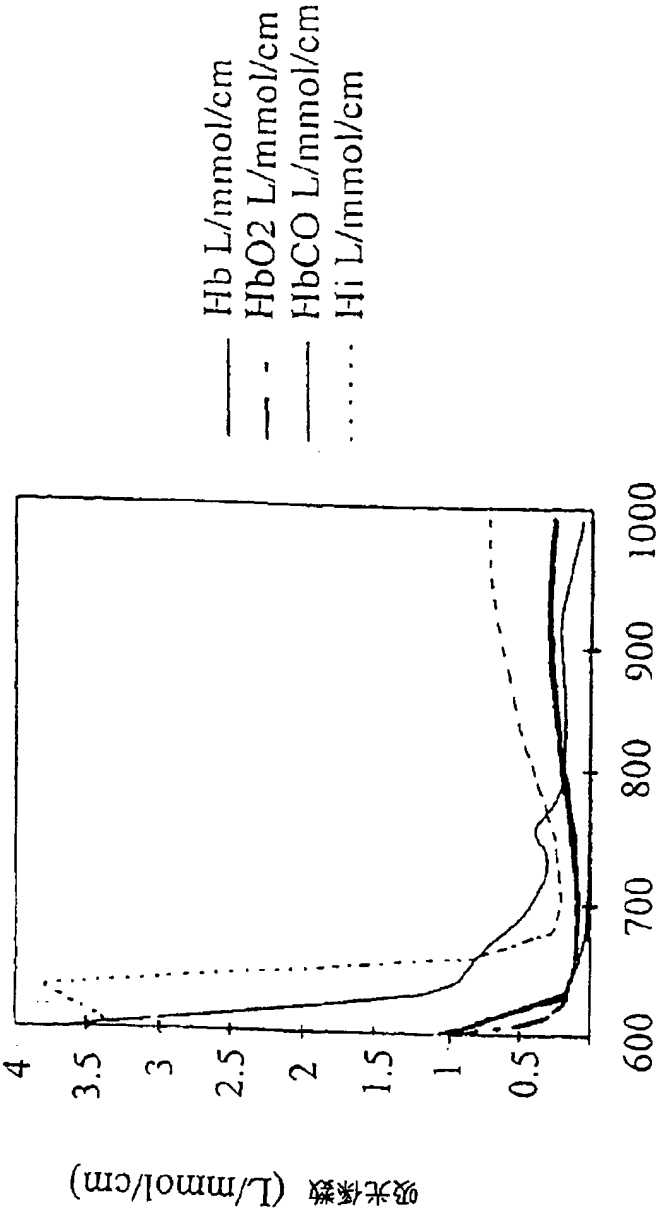
1. センサー LEDの波長及びスペクトルの発光を測定する。
2. ランバートーベール理論または文献中に記載されたHb種の吸収曲線について、中位の波長及び LEDのスペクトル線の幅を考慮に入れて、各 LEDの波長について有効吸収係数を計算する。レシーバー感度曲線もこの過程に包含させることができる。

3. 吸光係数 ε_{ij} をすべての光素子について別個にたとえばマトリックスフォーマットに格納する。
4. 吸光係数のマトリックスをセンサー中に具備されている格納装置、たとえばEEPROM中に格納する。
5. 理論的吸光マトリックスの変換及び実験的なマトリックスの変換は、R、Q、P、S、T及びUの関数として同じEEPROMに格納する。これらの関数はこの方法に上記のように用いられる。
6. センサーの型、すなわち、任意に MetHbセンサー、COセンサー等をEEPROM中に格納する。
7. センサーの製造及び保証に関するデータ及び他の対応するデータをEEPROM中に格納する。

したがって、本発明のセンサーは、測定装置がEEPROMの内容を読み、飽和率の計算に校正データを用いることができるという理由で、大きな利点をもたらす。

本発明は上記態様の例によって限定を受けず、その代りに、請求の範囲により規定された進歩的な思想の範囲内での多くの変更が可能である。

【図 1】



波長 (nm)
Fig 1

【図2】

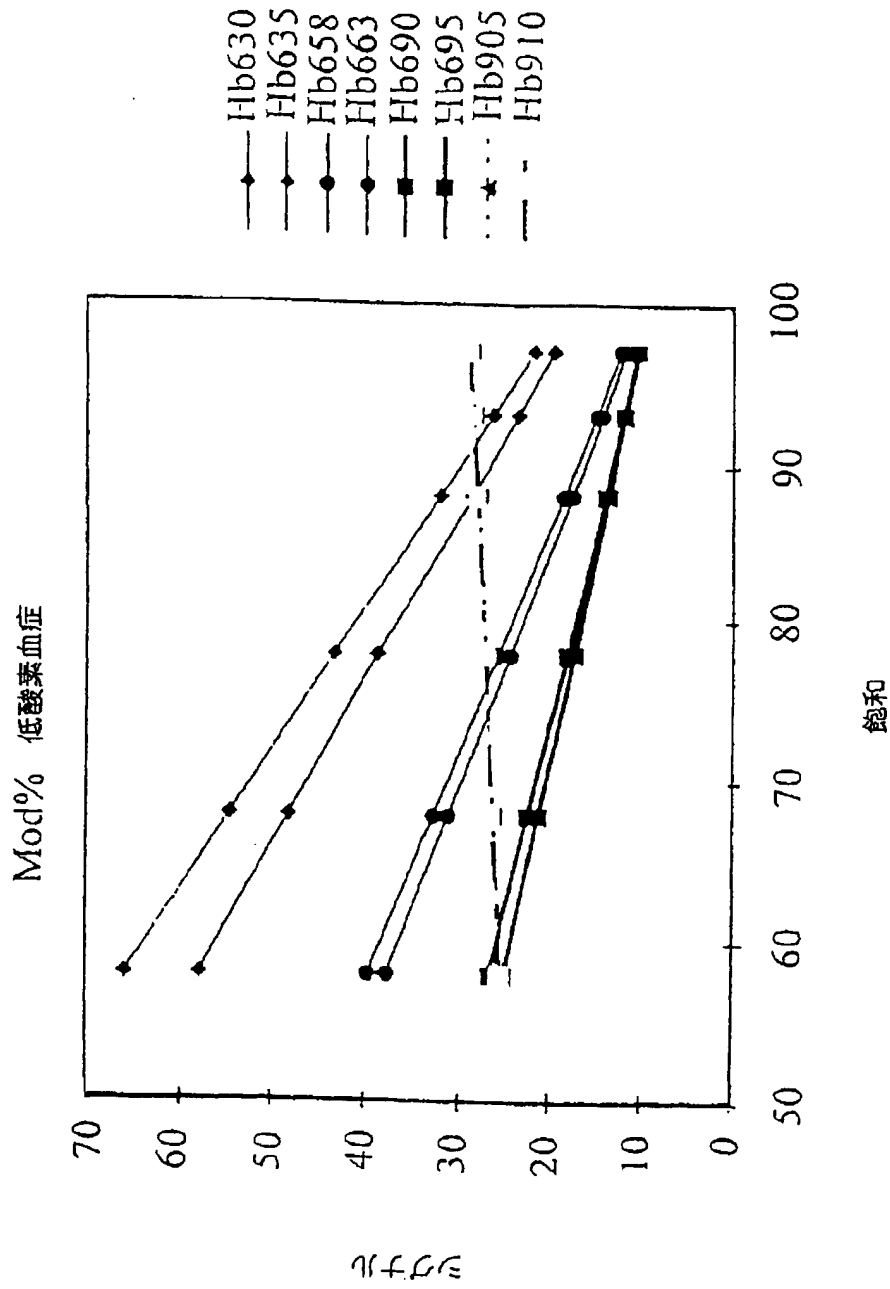


Fig 2a

【図2】

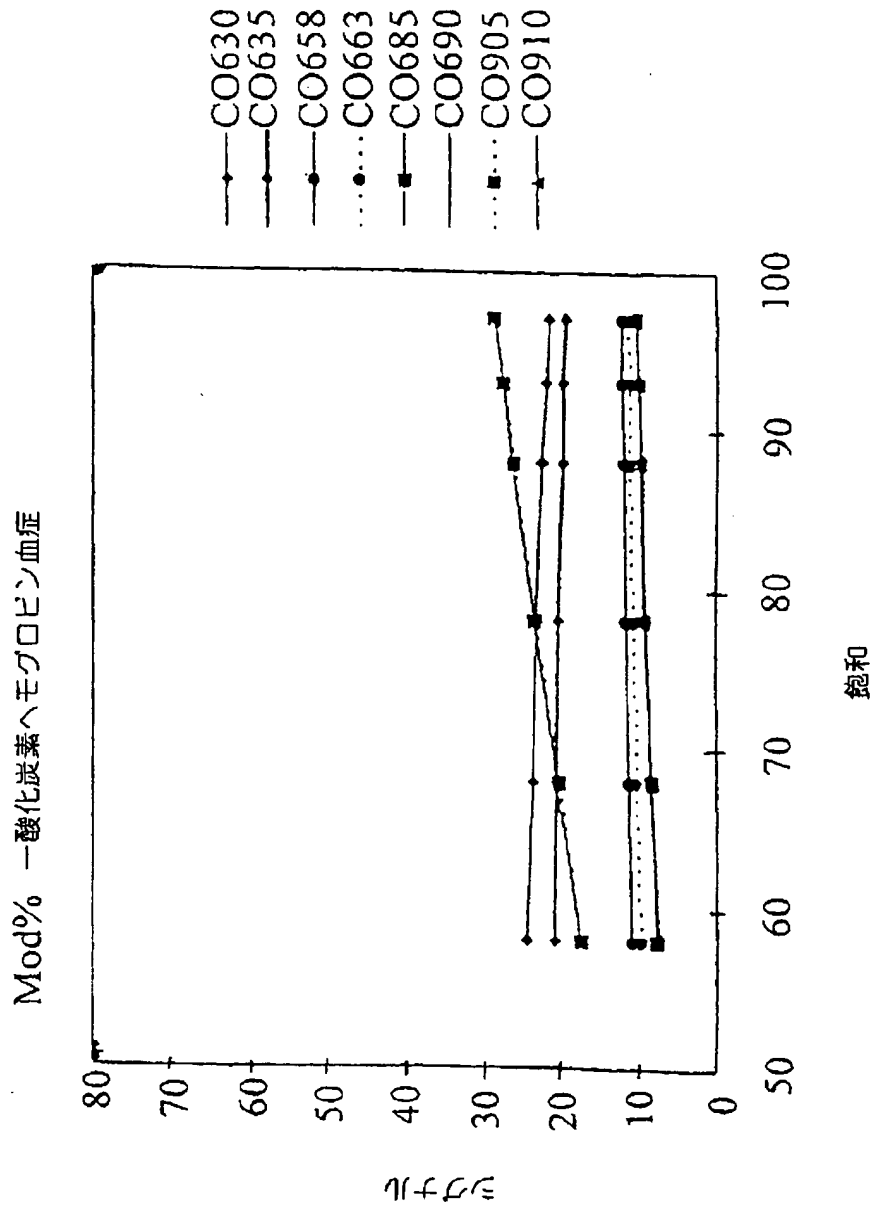
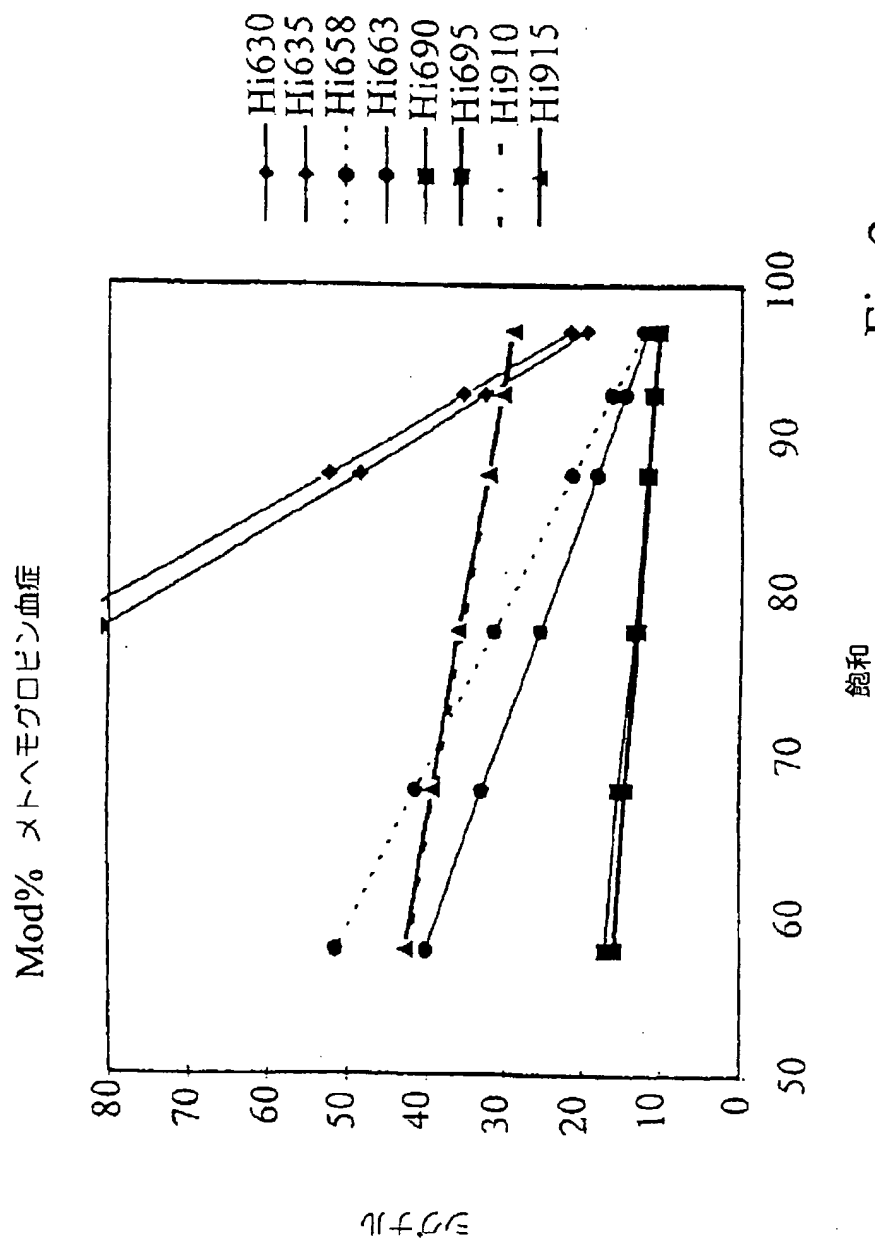


Fig 2b

Fig 2c



【図3】

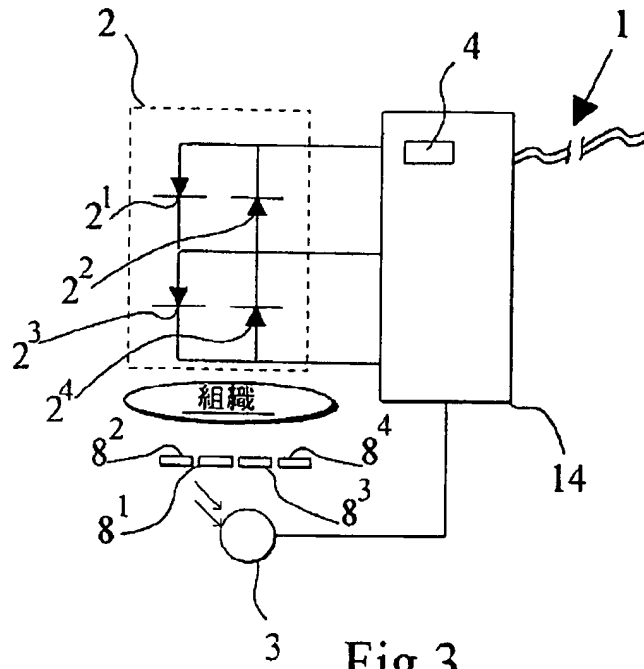


Fig 3

【図4】

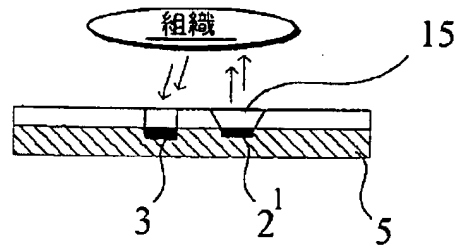


Fig 4

【図 6】

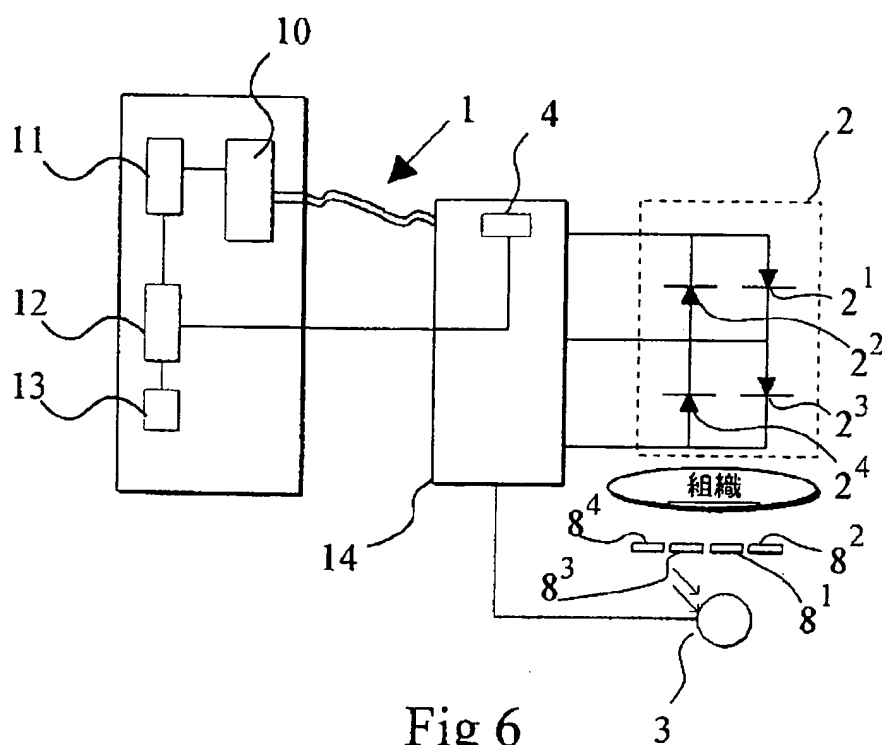


Fig 6

【図7】

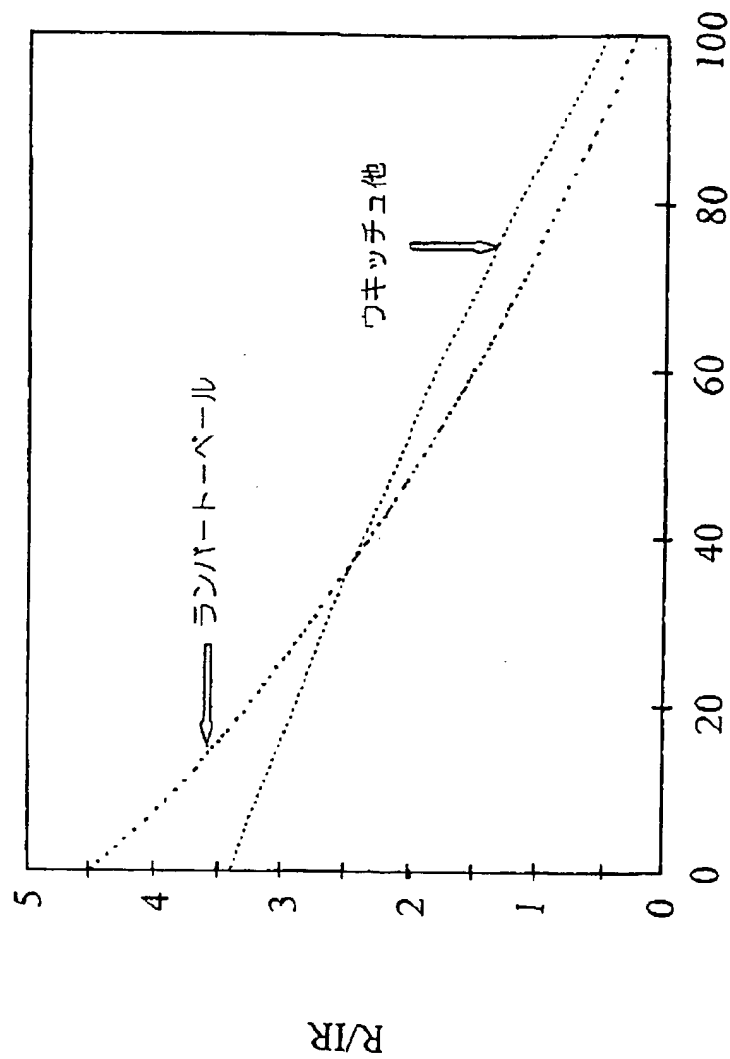


Fig 7
 SO_2a

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI 97/00375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: A61B 5/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: A61B, G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5413100 A (JEAN-CLAUDE BARTHELEMY ET AL), 9 May 1995 (09.05.95), column 3, line 47 - column 5, line 30	1,5,10-33
A	--	2-4,6-9
A	US 5435309 A (E.V.THOMAS ET AL), 25 July 1995 (25.07.95), abstract	1-33
A	EP 0497021 A1 (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.), 5 August 1992 (05.08.92), abstract	1-33

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 October 1997		09 -10- 1997
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Malin Keijser Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/09/97

International application No.

PCT/FI 97/00375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5413100 A	09/05/95	AT 134850 T CA 2074029 A DE 69208760 D,T EP 0524083 A,B FR 2679337 A,B JP 5228129 A	15/03/96 18/01/93 21/11/96 20/01/93 22/01/93 07/09/93
US 5435309 A	25/07/95	NONE	
EP 0497021 A1	05/08/92	JP 6090933 A	05/04/94